



고혈압 치료의 변화

Recent Advance in the Treatment of Hypertension

김 광 일 · 김 철 호 | 서울의대 내과 | Kwang-Il Kim, MD · Cheol-Ho Kim, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine

E-mail : cheolkim@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2010; 53(3): 208 - 213

Abstract

Hypertension is one of the most significant but modifiable risk factors for cardiovascular disease. Previous clinical trial clearly showed that blood pressure reduction effectively decreased the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events. Despite the improvement of hypertension treatment, the overall control rate of hypertension has not yet been clearly improved. The proportion of hypertensive patients who have their blood pressure controlled has increased dramatically during the past several decades; however, a lot of patients still did not reach the optima goal. In addition, other cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, diabetes, and chronic kidney disease rapidly increased recently. As such, the proper control of the risk factors is much more important in high risk hypertensive patients. The control of hypertension continues to be inadequate despite the effective, well-tolerated medications. The control rates are even worse among the high risk patients, to whom target blood-pressure levels of 130/80 mm Hg or lower are recommended. In order to improve the level of blood pressure control in the population, we should enhance the awareness and treatment of hypertension through public health education. In addition, aggressive combination therapy including diuretics, overcoming therapeutic inertia, and screening for primary aldosteronism is warranted in all the hypertensive patients. Novel therapeutic approach for hypertension such as immunization against angiotensin II or renal denervation has gained much attention. In condusion, despite recent advance in pharmacological therapeutics, the rate of hypertension control is still far from satisfactory. Lower treatment thresholds and more intensive treatment contribute to better hypertension control. In particular, much more efforts are needed to encourage the use of low-cost thiazide diuretics as antihypertensive agents in patients taking more than three anti-hypertensive medications.

Keywords: Hypertension; Treatment; Control; Aldosteronism

핵심용어: 고혈압; 조절률; 알도스테론증

고혈압의 중요성에 대한 대국민 교육과 Therapeutic Inertia의 극복

고혈압의 치료는 너무나 쉬운 경우가 대부분이다. 따라서

의사들이 쉽게 생각하고 간과하고 있는 면이 많지만 고혈압 관리만큼 심혈관 질환의 감소를 위해서 효과적인 방법은 없다. 고혈압을 치료하면 심혈관 질환의 발생이 감소하는 것 이외에도 심혈관 질환 사망률, 총 사망률이 감소되는 효과

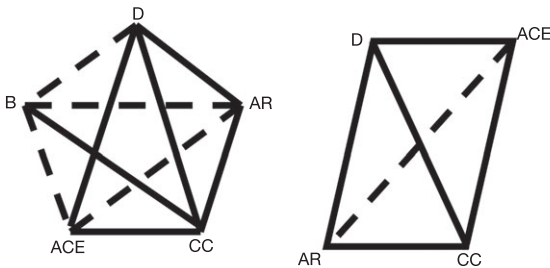


Figure 1. Combination drug therapy. ACE: angiotensin converting enzyme inhibitor, AR: angiotensin II receptor blocker, B: beta-blocker, CC: calcium channel blocker, D: diuretic

가 있어 현재 사용하는 치료법 중에 가장 효과적이라고 할 수 있다(1).

고혈압 치료에서 가장 중요한 것은 고혈압 환자를 조기에 발견하고 환자의 순응도를 향상시켜 지속적으로 약제를 복용하게 함으로써 목표혈압에 도달하도록 약제를 조절하는 것이다. 즉, 혈압이 목표혈압보다 높다면 약제를 증량/추가하여 강압하는 것이 중요하나 많은 경우 목표혈압에 도달하지 않았는데도 약제를 변경, 추가하지 않는 “therapeutic inertia (치료태만)”을 관찰하게 된다(2). 최근 고혈압 치료율이 개선되었음에도 불구하고 조절률이 예상보다 향상되지 않는 것은 치료태만에 기인한 것이라고 생각되며 따라서 고혈압 조절률을 향상시키기 위해서는 이를 극복하는 것은 매우 중요하다고 하겠다.

또한 최근 고혈압에 대한 국민의 인식이 많이 좋아졌다고는 하나 아직까지도 고혈압에 대한 자세에는 다음과 같은 문제를 가지고 있다. 아직까지도 자기의 혈압이 얼마인가를 모르는 경우가 많으며 실제로 현재 전체 고혈압 환자의 약 1/3은 자신이 고혈압이라는 것조차 모르고 있는 상황으로 이에 대한 개선이 필요하다. 또한 자기가 혈압이 높다는 것을 알아도 치료의 필요성을 느끼지 않고 있다. 이를 해결하기 위해서는 고혈압의 위험성에 대한 교육을 제공하는 것이 중요하다. 그러나 고혈압은 많은 경우 증상이 없기 때문에 치료의 중요성을 알지만 이해하고 있지 않다는 것이 문제이다. 또한 약을 먹기 시작해도 지속적으로 복용하지 않는다는 것 조 조절률을 향상시키는 데 중요한 걸림돌이 되고 있다.

따라서 이러한 상황을 개선시키기 위해서는 다음과 같은

노력이 필요할 것으로 생각된다. 즉 고혈압의 치료의 중요성을 환자들에게 교육하여 환자 스스로가 치료를 하여야겠다는 의지를 갖도록 하여야 하며 생활습관 개선의 중요성을 강조하여야 한다. 또한 목표혈압에 도달할 수 있도록 하여야 하며 이를 위해서는 복용하기 간편하도록 처방하고 가격을 고려하여 저렴한 약제를 처방하며 꼭 필요한 약만 처방하여 비용을 최소화하도록 노력하여야 한다.

또한 국가차원의 대책이 마련되어야 하는데 일차 진료의 임무가 감기나 설사 같은 질병을 관리하는 것보다는 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등의 위험인자를 관리하는 것으로 변경되어야 하며 환자의 교육에 대한 수가화, 치료를 잘하는 의사에 대한 보상책, 치료를 잘 받는 환자에 대한 혜택의 부여, 고혈압 교육기관에 대한 국가보조 등의 투자가 필요할 것으로 생각된다.

병합투여의 필요성 증가

국민은 노령화되고 있다. 평균 수명의 증가에 의해서 노인의 절대인구가 증가하며 후기 고령자의 비율이 급속하게 증가되고 있다. 후기 고령자가 가진 고혈압의 특징은 당뇨, 신장에, 단백뇨 등의 위험인자, 표적장기 손상을 동반한 경우가 70%에 해당할 정도로 심혈관 질환의 위험이 높다는 것이다(3). HYVET 연구를 통해서 후기고령자라도 독립적인 삶을 영위할 수 있다면 고혈압을 지속적으로 치료하고 신규로 치료해야 한다는 것이 밝혀졌다(4). 따라서 이들에게 강압제를 치료하는 것이 필요하다. 그러나 노인의 수축기 고혈압은 잘 관리되지 않으므로 병합투여가 필요한 경우가 대부분이다. 병합치료는 일본의 경우에는 다음 그림과 같은 5각형 방법을 유럽에서는 4각형 방법을 권고하고 있다 (Figure 1)(5).

최근에는 베타차단제를 배제하는 경향이 더욱 높아진 관계로 4각형 방법이 제시되고 있는 것으로 생각된다. 실제로 이노제와 칼슘차단제의 병합을 제외한 4가지의 병합은 고정복합제로 출시되고 있다. 이러한 복합제는 각각을 사용하는 경우보다는 가격이 저렴하고 복용이 간단하므로 순응도를 증가시킬 수 있다는 장점이 있어 고혈압의 관리를 향상시킬

Table 1. Definitional High/Very high risk subjects

High/Very high risk subjects
<ul style="list-style-type: none"> • BP \geq 180 mmHg systolic and/or \geq 110 mmHg diastolic • Systolic BP $>$ 160 mmHg with low diastolic BP ($<$ 70 mmHg) • Diabetes mellitus • Metabolic syndrome • \geq 3 cardiovascular risk factors • One or more of the following subclinical organ damages: <ul style="list-style-type: none"> - Electrocardiographic (particularly with strain) or echocardiographic (particularly concentric) left ventricular hypertrophy - Ultrasound evidence of carotid artery wall thickening or plaque - Increased arterial stiffness - Moderate increase in serum creatinine - Reduced estimated glomerular filtration rate or creatinine clearance - Microalbuminuria or proteinuria • Established cardiovascular or renal disease

수 있다. 또한 고위험군에서는 초기부터 병합투여가 추천되고 있다. 고위험군에서의 치료 시에 초기에 강압작용이 클수록 심혈관 질환의 발생이 작게 나타난다는 VALUE연구의 결과로 인해서 유럽의 고혈압 지침은 다음과 같은 경우에 초기부터 병합투여를 권장하고 있다(Table 1)(6, 7).

백의 효과의 감별과 가정혈압/활동혈압 측정의 중요성

약제가 많이 사용되어도 목표혈압에 도달되지 않는 경우가 가장 먼저 생각해야 하는 것이 백의 효과이다. 백의 효과는 모든 고혈압 환자에서 어느 정도는 문제를 일으킨다. 정도는 사람마다 차이가 있어서 어떤 사람은 실제혈압은 낮지만 백의효과가 심해서 고혈압으로 진단될 정도로 심하다. 이러한 것을 백의 고혈압이라고 한다. 따라서 치료를 시작하기 전에 백의효과를 조사해서 이런 군들이 치료에 포함되지 않도록 하는 것이 매우 중요하다. 실제로 외국의 자료에 의하면 전체 고혈압 치료환자의 1/4까지가 백의고혈압이라는 지적이 있기 때문이다. 또한 실제로 고혈압을 가지고 있는 환자의 치료에서도 백의효과가 문제를 일으킨다. 약제를 많이 사용해서도 혈압이 조절되지 않는 경우나 측정할 때 마다 혈압이 일정치 않은 경우이다.

이러한 문제의 해결은 너무나 간단하다. 가정혈압계를 사용해서 자가 측정된 혈압을 기준으로 치료하는 것이다(8, 9). 물론 예민한 사람은 자가 혈압을 측정하여도 혈압이 상승하는 경향이 있어 이러한 문제가 완전히 해결될 수는 없다. 그러므로 활동혈압을 동시에 측정하는 것이 바람직하다. 가정혈압계를 불신하는 경향이 많지만 실제로 가정혈압계는 인증된 것을 사용하면 상당히 정확하다고 할 수 있다. 앞서 언급한 당신의 혈압은 얼마입니까? 라는 대국민 운동을 수행할 때 가정혈압계의 역할은 필수적이라고 할 수 있기 때문이다.

일차성 알도스테론증의 중요성과 알도스테론 길항제의 사용권장

대부분의 의사들은 의과대학 시절 일차성 알도스테론증은 드문 질환이고 혈중 포타슘이 저하되어 있는 경우에 의심하라고 배웠을 것이다. 그러나 최근의 연구에 따르면 일차성 알도스테론 증은 과거의 생각보다 훨씬 많다는 것이 알려졌다.

가장 대표적인 것이 이태리에서 시행된 연구이다(10). 1,180명의 고혈압 환자에서 일차성 알도스테론증을 검색하였더니 126명이 발견되어 고혈압의 10.7%에서 발견되었다. 이러한 결과는 과거 1% 미만이라는 기존의 생각과는 현저히 차이가 있다. 더욱 놀라운 사실은 Figure 2에서 볼 수 있듯이 3도 고혈압에서는 19%가 일차성 알도스테론증이라는 사실이다. 따라서 모든 고혈압환자에서는 PRA/Aldosterone을 측정해야 할 것이며 특히 심한 고혈압에서는 더욱 필수적이다.

또한 과거 탐색시작의 지표였던 저 포타슘혈증은 생각보다 매우 낮다는 것이 놀랍다. Figure 3에서와 같이 선종이 있는 경우에는 약 절반에서 저포타슘혈증이 있으나 부신종식중에서는 17%에서만 발견되어 저 포타슘혈증은 더 이상 탐색의 시작기준이 될 수 없다는 것이 알려졌다.

국내에는 아직 이에 대한 연구가 없는 형편이지만 일본에서도 이태리보다는 낮지만 10%에 가까운 정도로 발견되었다. 따라서 향후에는 일차성 알도스테론증에 대한 탐색이

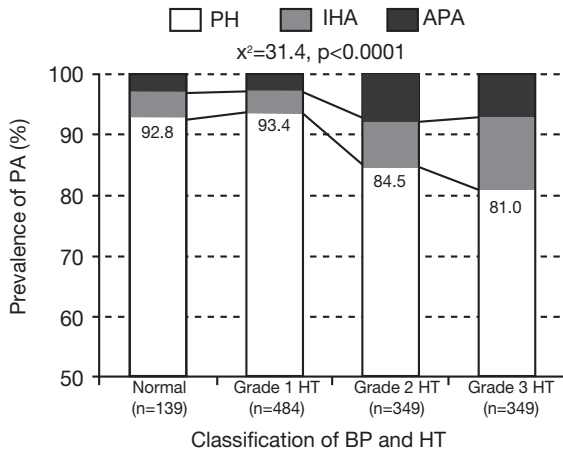


Figure 2. Proportion of patients without PA (white bars), with IHA (gray bars), and with APA (black bars) in the patients at the screening test. APA: aldosterone-producing adenoma, BP: blood pressure, HT: hypertension, IHA: idiopathic hyperaldosteronism, PA: primary aldosteronism, PH: primary hypertension

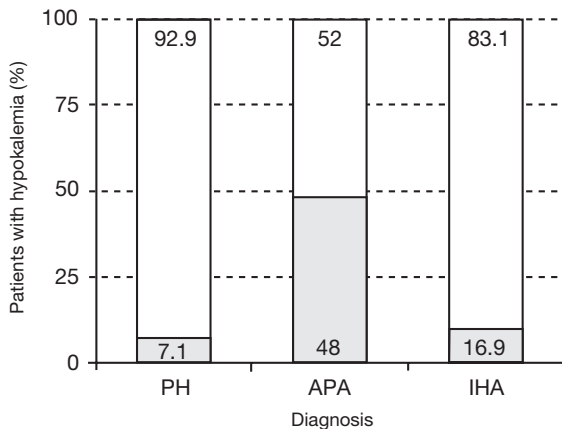


Figure 3. Proportion of the patients who did not have hypokalemia (gray bars) at the time of presentation. APA: aldosterone-producing adenoma, BP: blood pressure, HT: hypertension, IHA: idiopathic hyperaldosteronism, PA: primary aldosteronism, PH: primary hypertension

광범위하게 시행되어야 하며 저항성 고혈압을 보이는 환자에서는 알도스테론 길항제의 처방이 요구된다.

이뇨제의 적절한 사용과 병용약물의 검토가 필수적이다. 이뇨제가 일차 약제로 사용되어야 할 것인가에는 너무 많은 논란이 있고 반드시 유일한 일차 약제일 수 없다는 것이 지

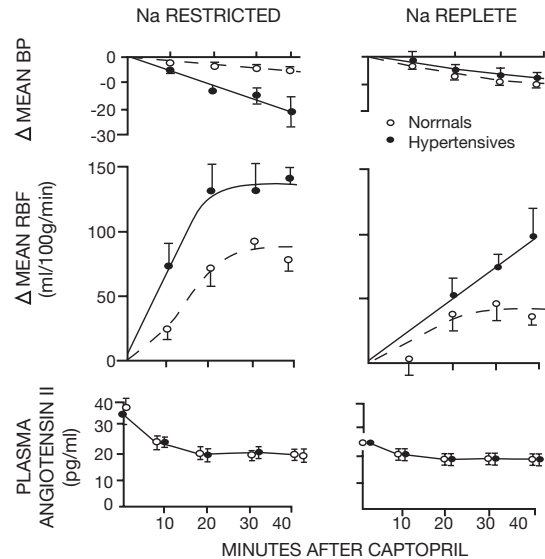


Figure 4. Dietary sodium and ACE inhibition.

금의 견해인 것은 사실이다. 그러면 2제 병합 시에는 반드시 한가지가 이뇨제일 필요가 있는가에 대해서도 ACCOMPLISH 연구의 결과를 보면 의심이 간다. 이 연구는 이뇨제와 ACE 억제제를 사용한 군과 ACE 억제제와 칼슘차단제를 사용한 군의 장기적 예후를 비교한 것이다. 놀랍게도 후자의 사용에서 우수한 심혈관 보호효과가 있었다. 이러한 연구결과는 JNC 7차 보고서의 권고와 상반되는 것으로 이뇨제가 반드시 2 약제 병합에 포함되지 않아도 된다는 것을 시사하고 있다(11).

그러나 3제의 사용에는 반드시 한가지는 이뇨제이어야 하고 이러한 사용으로도 목표혈압에 도달하지 않는 고혈압을 저항성 고혈압이라고 정의한다. 따라서 3제 병합 시에는 이뇨제가 반드시 포함되어야 한다. 특히 식사를 통한 염분의 섭취가 많은 한국인들에서는 RAS blocker를 사용하는 경우에는 이뇨제를 사용하여야 강압효과가 증가된다. Figure 4는 captopril의 사용시 염분을 많이 섭취한 경우와 작게 섭취한 경우의 강압작용의 차이를 보여주고 있다. 염분을 많이 섭취하면 강압효과가 현저히 감소되는 것으로 보아 국내에서는 이뇨제의 병합이 강압효과를 증가시키기 위해서 필수적임을 시사하고 있다.

또한 외래에서 잘 조절되던 고혈압 환자에서 혈압이 상승하는 것을 자주 관찰하게 된다. 이러한 경우에는 다른 약제의 사용 여부를 잘 물어볼 필요가 있다. 특히 감기약, 진통제, 한약제 등에 의해서 체액의 증가가 야기되어 혈압이 상승하는 경우가 많다. 이러한 경우에도 진통제 등의 사용이 필수적이라면 알도스테론 차단제를 첨가하여 강압을 유도하여야 한다.

결 론

고혈압의 조절은 심혈관 질환의 감소, 장애의 감소, 사망률의 감소를 달성할 수 있는 가장 효율적인 치료법이다. 그러나 최근 고혈압 약제의 개발과 국민의 의식 수준 개선에도 불구하고 아직까지 고혈압 치료율과 조절률은 기대에 못 미치고 있다. 따라서 의료인의 가장 중요한 사명중의 하나는 혈압의 중요성을 국민에게 계몽하여 조절률을 증가시켜야 하며 또한 환자의 혈압이 잘 관리되도록 최근의 지식을 습득하여 적극적으로 활용하여야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Chobanian AV. Shattuck Lecture. The hypertension paradox—more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878-887.
- Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006; 47: 345-351.
- Elliott WJ. Management of hypertension in the very elderly patient. *Hypertension* 2004; 44: 800-804.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
- Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). *Hypertens Res* 2006; 29 S: S1-105.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellmans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
- Staessen JA, Den Hond E, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, O'Brien ET; Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291: 955-964.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26: 1505-1526.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-2300.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.



Peer Reviewers' Commentary

심혈관 질환을 예방하기 위해 목표혈압으로 고혈압 조절은 누구도 강조해도 모자란 상황이다. 그러나 실제 본인의 목표혈압을 아는 국민들은 많지 않으며 상당수의 의사들도 목표혈압을 도달하기 위한 노력을 다하지 않는 치료태만을 범하고 있다. 최근 INVEST 연구에서도 심혈관 질환 위험도 감소가 처음 기저치 혈압수치와는 관계없이 치료 후 혈압조절 정도에만 연관이 있었다. 즉 환자의 처음 혈압과는 독립적으로 목표혈압으로 조절된 정도가 많을수록, 심혈관질환의 위험도는 급격히 감소되는 소견을 보였다 이는 일관적이고 꾸준한 혈압조절이 항고혈압 치료에서 가장 중요하며, 확실한 심혈관보호작용을 나타낸다는 것을 확인시킨 것으로 의사들은 환자들이 병원방문 시 혈압이 조절되지 않았다면 혈압조절에 각별한 주의를 기울여야 할 필요가 있다. 이 때 혈압이 잘 조절되지 않는다면 상당수에서 백의 고혈압을 한번 의심해볼 필요가 있으며 가정혈압계는 진단에 손쉽게 사용할 수 있는 유용한 옵션이다. 실제 조절되지 않는 고혈압에서 일차성 알도스테론증을 의심해 볼만하며 알도스테론증 길항제 투여해 보는 것도 한 방법이다. 하지만 모든 고혈압 환자에서 PRA/Aldosterone을 측정하는 것은 아직 이른 경향이 있으며, 조절되지 않는 심한 고혈압에서 추천되고 있다.

[정리: 편집위원회]